

*Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Prof. Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár)*

Bufexamák kontakt szenzibilizáció

Bufexamac contact hypersensitivity

KISS DOROTTYA DR., NÉMETH ILONA, ABÁDI ESZTER DR.,
PÓNYAI GYÖRGYI DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A *bufexamák* (2-(4-butoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide) az 1970-es évektől Európa- szerte alkalmazott helyi nonsteroid gyulladásgátló. Fokozott allergénitása a széleskörű felhasználással párhuzamosan vált ismertté.

A szenzibilizáló hatás helyi kezelés során elsősorban hajlati lokalizációban várható.

A szerzők három *bufexamák* kontakt szenzibilizált beteg esetét ismertetik a típusos klinikai tünetek, valamint a bizonyítás metodikájának bemutatásával. A gyógyszerforgalomból az elmúlt évben kivont készítmény keresztreakciós lehetőségei a szenzibilizáció további expozíciós lehetőségeire hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
**bufexamák - kontakt szenzibilizáció -
keresztreakciók**

SUMMARY

Bufexamac (2-(4-butoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide) is a topical non-steroid, anti-inflammatory agent applied everywhere in Europe since the 1970s. Parallel to its widespread use, its enhanced allergenicity has been proved.

Hypersensitive reactions are to be expected especially due to application localised to the flexures.

The authors report the cases of three patients with contact hypersensitivity to *bufexamac*. The possible cross-reactions with the particular preparation, withdrawn from pharmacies last year, draws the attention to further expositional possibilities of sensitization.

Key words:
**bufexamac - contact hypersensitivity -
cross-reactions**

A *bufexamák* egy *aril-ecetsav*-származék [(2-(4-butoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide)]. Lokálisan alkalmazva gyulladáscsökkentő hatást fejt ki. Terápiás javallatai: lidokainnal, bizmut-galláttal és titán-dioxiddal kombinálva I. és II. fokú aranyér, végbélrepedések, akut és krónikus végbél körüli ekzema, valamint a végbélnyílás és a végbél területén jelentkező gyulladós folyamatok kezelése (5). A szer 1970-es évektől Európa különböző országaiban Duradelmal, Ekzemase, Jomax, Malipuran, Parfenac, Bufal, Calmaderm, Fansamac, Proctosan, Windol (12, 13, 16) néven került forgalomba. A gyógyszer helyi kezelésre Magyarországon 2000 szeptember 20-tól vált elérhetővé a *Mastu S kenőcs* és *Mastu S Forte* végbélkúp hatóanyagaként (5, 31).

Szenzibilizációs tulajdonsága 1973-tól ismert (12, 13, 16), a szer használatának elterjedésével számos országból közzölték. Túlérzékenyítő hatása miatt a 2010. évben Európában és Japánban a gyógyszer forgalmazását megszüntették.

A kontakt szenzibilizációs mellékhatásról a forgalmazás elmúlt 10 évében hazai közlés nem történt.

Közleményünkben, az intézetünkben vizsgált három beteg epicutan próbákkal igazolt, anamnézis alapján rele-

vánsnak minősíthető *bufexamák* túlérzékenységről számolunk be.

Esetismertetés

64 éves nő

Anamnézisében számos alkalommal urticaria szerepel. Gyógyszer túlérzékenység miatt végzett lymphocytá transzformációs teszt 2009-ben artikain, lidokain pozitív, bupivakain és prokain negatív eredményű.

Kivizsgálására recidíváló perianális dermatitis, ill. kapcsolódó szóródó kontakt dermatitis miatt került sor.

Epicutan próbák rutin- és gyógyszer alap- és kiegészítő (*Brial Allergen GmbH, Germany*) standard sorral történtek, melynek eredményeként propilénlikol 72. órától-7. napig ++, TMTD (tetrametil-tiurám-diszulfid) 96. órától-7. napig ++ és *bufexamák* 48. órától-7. napig ++++. Gastroenterális panaszai miatt rendszeres perianális kezelést alkalmazott *Mastu S kenőccsel*.

33 éves férfi

Anamnézisben atópiás dermatitis, nodus haemorrhoidalis, gyakori perianális fissurák szerepelnek, panaszaira az elmúlt évek során több externát alkalmazott.

Megjelenésekor perianális területről scrotumra, combok felső harmadára szóródó kontakt ekzema, testszerte urtica látható. Tünetmentesítés után végzett *Brial* rutin- és gyógyszer alap- és kiegészítő sorok teszteléskor *bufexamák* 48-72 órában ++, 5. és 7. nap +++ pozitív reakciót mutatott. Tesztelés során derékvonalban korábbi bőrtünete aktivizálódott (1. a-b ábra). Korábbi kezeléseit részletezve, *Mastu S kenőcs* és kúp rendszeres használatát említi.



1a-b. ábra

Bufexamák ec. teszt 96 órában és a derékvonalban előzőleg kézzel felvitt kenőcs helyén a teszt 7. napjára aktivizálódott dermatitis

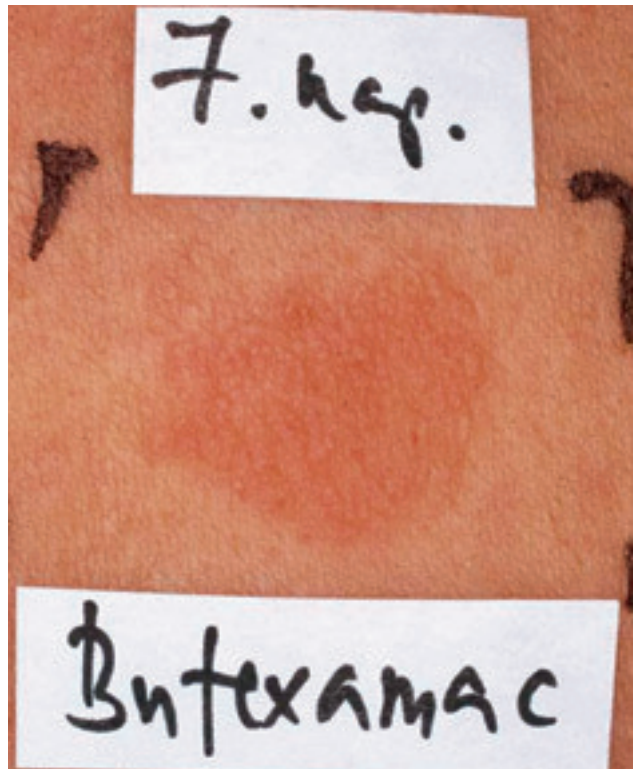
30 éves nő

Kórtörténetében *Mastu kenőcs* alkalmazását követő néhány nappal heves szubjektív viszketéssel jelentkező perianális dermatitis szerepel. Tünetmentesítést követő epicutan tesztelés Brial rutin- és gyógyszer alap- és kiegészítő sorral szorbitán szeszkviolet 72. óra-7. nap +++ , bufexamák 72. óra-7. nap +++ pozitív (2. ábra).

A betegek lidokainnal (melyet a Brial gyógyszer sor tartalmazott) történő tesztelése kontakt szenzibilizációt egyetlen esetben sem igazolt. A bufexamák szenzibilizáció relevanciája az anamnézis adataival egyeztethetően igazolható volt.

Megbeszélés

A bufexamák, mint helyi nonsteroid gyulladásgátló (22) az 1970-es évektől alkalmazott készítményként, a kortizon kezelés alternatívájaként terjedt el Európában (12, 13, 22). A betegek körében jelentkező „kortizonfóbia” miatt elsősorban gyermekkorban – atópiás dermatitisben – al-



2. ábra

Bufexamák 7. napos reakciója

kalmazták, de az elmúlt évtizedekben az ekzémás kórképek kezelésére is rutin terápiává vált. Gyulladásgátló hatását egyéb bőrtünetek kezelésére is felhasználták (molluscum contagiosum, pityriasis versicolor, perianális dermatitis, seborrhoeás dermatitis, pruritusok, insect csípés, erythema chronicum migrans, folliculitis, acne vulgaris, lichen simplex, napégés, superficialis phlebitis, mycosisok) (8, 12, 13, 16, 22).

A bufexamák túlérzékenyítő hatásának kifejlődését elősegíti a percutan abszorpciót fokozó károsodott barrier és a gyulladt bőrfelületeken történő alkalmazás (pl. atópiás dermatitis), továbbá egyes lokalizációk occlusió hatása (pl. inguinalis hajlatok, perianális régió, crenani, stb.).

A szer kontakt szenzibilizációs tüneteiről beszámoló első közlemények 1973-ban jelentek meg (23, 24). Ezt követően a klinikai gyakorlatban a kontakt túlérzékenység számos klinikai tünetét észlelték, a klasszikus kontakt ekzémától az exsudatív papulosus, -bullosus formáig, továbbá szisztémás tüneteket (urticaria, erythema exsudativum multiforme, Baboon syndrome és AGEP (akut generalizált exanthematicus pustulosis) is (2, 4, 6, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20). Bufexamák szenzibilizáció kiváltotta krónikus pigmentált purpura esetét *Waltermann K.* és *mtsai* 2009-ben közölték (25).

A bufexamák viszonylag korán felismert kontakt szenzibilizáló hatása miatt számos felmérés készült, melyek változó szenzibilizációs gyakoriságot igazoltak. A gyermekek vizsgálatokor – elsősorban atópiás dermatitis esetekben – 2,5%-2,7%-os gyakoriságot mutattak ki (9, 12,

hatóanyag	lokális	orális	parenterális	rektális
diklofenák	Voltaren <i>Emulgel</i> , Diclofenac-ratiopharm-, Diclac-, Flector <i>gél</i> Flector <i>tapasz</i> , Voltaren Ophta CD, Diclofenac-PP <i>szemcsepp</i>	Cataflam <i>csepp, draszté</i> , Cataflam-V <i>tabletta</i> , Diclac-, Diclofenac AL-, Diclofenac STADA-, Diclofenac-ratiopharm-, Diclomel-, Fortedol-, Voltaren-, Voltaren Dolo <i>tabletta</i> Diclofenac DUO Pharmavit <i>kapszula</i> , Flector Rapid <i>granulátum</i>	Voltaren-, Diclofenac AL <i>injekció</i> , Neodolpass <i>infúzió</i>	Voltaren-, Diclofenac-B végbélkúp
aceklofenák	Aflamin <i>krém</i>	Aflamin <i>tabl.</i> , Aflamin Rapid <i>por</i> , Acecgen-, Flemac <i>tabletta</i>		

1. táblázat
Diklofenák, aceklofenák tartalmú gyógyszerkészítmények

13, 17) és egy 2004-ben végzett felmérés adatai alapján a bufexamák a gyermekkor leggyakoribb kontakt allergén „top tízébe” került 4,6%-os gyakorisággal (8).

Felnőtteknél bőrgyógyászati beteganyagot vizsgálva változó, 1,9-3,9%-os szenzibilizációs gyakoriságot igazoltak (1, 8, 9). Anogenitális dermatosisokban 3,5% (15), arca lokalizálódó ekzémák eseteiben 1,8-1,1%-szenzibilizáció volt kimutatható (22).

Tekintettel a magas szenzibilizációs gyakoriságra, német klinikusok a bufexamák rutin tesztsorba történő beemelését már az ezredforduló előtt is javasolták (1, 13), de ez azóta sem történt meg. A bufexamák tesztelése továbbra is célzottan volt megoldható, mely a mindennapi tesztek során a szenzibilizáció igazolását nagyban korlátozta.

A kialakult túlérzékenység diagnózisának felállítását több tényező is nehezíti:

1. a klinikai tünet az alapbetegség gyulladós bőrtünetétől nem látványosan eltérő kontakt dermatitis,
2. a beteg szubjektív érzését csökkentő egyéb összetevők (pl. a hazai Mastu készítmény lidokain tartalma) farmakológiai hatása,
3. a szenzibilizáció kialakulásához szükséges viszonylag rövid alkalmazási idő (2 hét is elegendő) (6).

A diagnózis felállításának továbbra is a legnagyobb akadálya az a tény, hogy a szer a rutin tesztsorokban nem található, az allergén bizonyításához az ún. „gyógyszerek alapsor” tesztelése szükséges, melyet csak gyógyszer allergének vizsgálatára, célzottan és nem rutin- szerűen alkalmaznak. Ennek megfelelően a hazai 10 éves forgalmazás során jelentkező szenzibilizációs gyakoriság adataival sem rendelkezhetünk. Ugyanakkor, a rutin tesztek kiegészítő „gyógyszer alapsorral” végzett epicutan tesztelés fényt deríthet egyéb, a készítményben megtalálható szerek társult szenzibilizációjára is. Eseteinkben a bőrteszt így a lidokain vizsgálatára is kiterjedt.

A bufexamák kontakt szenzibilizáció 1973-tól bővülő köre miatt az EMA-hoz (European Medicines Agency) tartozó CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) a szer EU-ban való felhasználásának limitálását, majd leállítását javasolta. Ez alapján az European Commission (EC) a 2010. 07. 27-én kiadott döntésében

minden bufexamák tartalmú készítmény forgalomba hozatali engedélyének visszavonását kérte (26, 27, 28, 29, 30).

2010-ben a bufexamák forgalmazását Európában több ország is leállította, így áprilisban Portugália, májusban Németország, szeptemberben Franciaország (32, 33, 34, 35). Japán az európai direktívákat megelőzve ezt 2010. április 1-jén már megtette (36). Magyarországon a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa, a STADA Arzneimittel AG kérte a Mastu készítmények törzskönyvi törlését, melyet az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) 2010. szeptember 29-ével végrehajtott.

Az FDA (Food and Drug Administration) szervezete, a CDER (Center for Drug Evaluation and Research) (e-mail megkeresésünkre) közölte, hogy az Egyesült Államok területén a bufexamák forgalmazásáról adatot nem tart nyilván.

A szer visszavonása, valamint a forgalmazás megszüntetése a bufexamák szenzibilizáció történetét nem zárja le. A kialakult túlérzékenység további fennmaradása és provokációja az ismert diklofenák 2-{2-[(2,6-dichloro-4-hydroxyphenyl)amino]phenyl}acetic acid keresztreakció (3), valamint a diklofenákkal keresztreaktív aceklofenák tartalmú helyi készítmények alkalmazása miatt a továbbiakban is várható (3, 7). Ezek között is nagy számban található helyi (kenőcs, krém, kúp, szemcsepp) és parenterális expozícióra lehetőséget adó, jelenleg is forgalomba levő gyógyszer (1. táblázat).

Fenti adatok birtokában várható, hogy az egyébként is változatos szenzibilizációs klinikai tünetek az eddig csak ritkán bizonyított fotoszenzibilizáló hatás megjelenésével is kiegészülnek (14).

IRODALOM

1. Aberer W., Komericki P., Uter W., Hausen B. M., Lessmann H., Kränke B., Geier J., Schnuch A.: Epidemiologische Überwachung von Kontaktallergenen. Der „Monitorblock” des IVDK. *Hautartz* (2003) 54, 741-749.
2. Bauer A., Greif C., Gebhardt M., Elsner P.: Schwere Epicutantestreaktion auf Bufexamac in einem Hämorrhoidal-Therapeutikum. *Dtsch Med Wochenschr.* (1999.) 124, 1168-1170.
3. Barbaud A., Tréchet P., Aublet-Cuvelier A., Reichert-Penetrat S., Schmutz J. L.: Bufexamac and diclofenac: frequency of contact sensitization and absence of cross-reactions. *Contact Dermatitis* (1998) 39, 272-273.

4. *Belhadjali H., Ghannouchi N., Njim L., Mohamed M., Moussa A., Bayouf F., Chakroun M., Zakhama A., Zili J.*: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by bufexamac in atopic girl. *Contact Dermatitis* (2008) *58*, 247-248.
5. *Eggenhofer J.*: Az aranyér kezelésre alkalmazott készítmények. *Gyógyszereink* (2010) *6*, 229- 233.
6. *Frosch P.J., Raulin C.*: Kontaktallergie auf Bufexamac. *Hautarzt* (1987) *38*, 331-334.
7. *Goday Buján J. J., García Alvarez-Eire G. M., Martínez W., Del Pozo J., Fonseca E.*: Photoallergic contact dermatitis from aceclofenac. *Contact Dermatitis* (2001) *45*, 170.
8. *Heine G., Schnuch A., Uter W., Worm M.*: Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* (2004) *51*, 111-117.
9. *Heine G., Schnuch A., Uter W., Worm M.*: Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology /IVDK/ and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy* (2006) *61*, 611-616.
10. *Koch P., Bahmer F. A.*: Erythema-multiforme-like, urticarial papular and plaque eruptions from bufexamac: report of 4 cases. *Contact Dermatitis* (1994) *31*, 97-101.
11. *Koch P., Bahmer F. A.*: Akute atypische Kontaktdermatitis durch Bufexamac. *Dermatosen* (1996) *44*, 72-76
12. *Kränke B., Derhasching J., Komericki P., Aberer W.*: Bufexamac is a frequent contact sensitizer. *Contact Dermatitis* (1996) *34*, 63-64.
13. *Kränke B., Szolar-Platzer C., Komericki P., Komericki P., Aberer W.*: Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* (1997) *36*, 212-215.
14. *Kurumaji Y.*: Photo Koebner phenomenon in erythema-multiforme-like eruption induced by contact dermatitis due to bufexamac. *Dermatology* (1998) *197*, 183-186.
15. *Kügler K., Brinkmeier T., Frosch P. J., Uter W.*: Anogenitaldermatosen I allergische und irritative Auslösefaktoren Analyse von Daten des IVDK und Literaturübersicht. Anogenital dermatoses I allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2005) *12*, 979-986.
16. *Lachapelle J. M.*: Contact sensitivity to bufexamac. *Contact Dermatitis* (1975) *1*, 261.
17. *Mailhol C., Lauwers-Cances V., Rancé F., Paul C., Giordano-Labadie F.*: Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* (2009) *64*, 801-806.
18. *Perret C. M., Happle R.*: Contact allergy to bufexamac. *Contact Dermatitis* (1989) *20*, 307-308.
19. *Poli F., Pouget F., Revuz J.*: Erytheme polymorphe après application de bufexamac: 3 cas. *Ann Dermatol Venerol.* (1991) *118*, 901-902.
20. *Proske S., Uter W., Schnuch A., Hartschuh W.*: Schwere allergische Kontaktdermatitis mit generalisierter Streuung auf Bufexamac unter dem Bild eines „Baboon“-Syndroms. *Dtsch Med Wochenschr.* (2003) *128*, 545-547.
21. *Schnuch A., Gefeller O., Uter W.*: Eine heimtückische und häufige Nebenwirkung-Kontakt allergien durch das Ekzemtherapeutikum Bufexamac. *Ergebnisse des IVDK. Dtsch Med Wochenschr.* 2005. *130*, 2881-2886. *Ergebnisse des IVDK. Dtsch Med Wochenschr.* 2005. *130*, 2881-2886.
22. *Schnuch A., Szliska C., Uter W.*: Allergisches Gesichtsekzem. Auswertungen des IVDK und Literaturübersicht. *Hautarzt* (2009) *60*, 13-21.
23. *Smeenk G.*: Contact allergy to bufexamac. *Dermatologica* (1973) *147*, 334-337.
24. *Van Hecke E.*: Allergy to bufexamac. *Arch. Belg. Dermatol.* (1973) *29*, 301-303.
25. *Waltermann K., Marsch W.Ch., Kreft B.*: Kontaktallergie durch Bufexamac unter dem Bild einer chronischen Pigmentpurpura. *Hautarzt* (2009) *60*, 424- 427.
26. *European Medicines Agency*: European medicines Agency recommends revocation of marketing authorisations for bufexamac. 2010. April 22. EMA /246395/ 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.
27. *European Medicines Agency*: Questions and answers on the revocation of the marketing authorisations for medicines containing bufexamac. EMA/CHMP/239923/2010/
28. *Summary of European Union decisions on marketing authorisations in respect of medicinal products from 1 July 2010 to 31 August 2010, Annex XVII.* Official Journal of the European Union 2010; 53:18, 253.
29. *Europäische Kommission*: Beschluss der Kommission vom 27.7.2010 betreffend die Zulassungen der Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Bufexamac“ gemäss Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. 27.7.2010 C/2010/5334 .
30. *European Commission*: *Commission Decision.* 27.7.2010 C(2010)5334 /visszavonás
31. *Országos Gyógyszerészeti Intézet*: Aktuális törzskönyvezési listák. *Gyógyszereink OGYI-Közlemények* 2010; 5:224.
32. *L'AFSSAPS (L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)*: Bufexamac: retrait des autorisations de mise sur le marché. 2010.09.14. MED 10/A24/B12
33. *INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde)*: Circular Informativa. 2010.04.27: N.º 073/CD
34. *BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)*: Bufexamac-haltige Arzneimittel zur topischen Anwendung: Widerruf der Zulassungen in der EU wegen ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. 2010.04.27.
35. *STADA Arzneimittel AG* - Interim Report on the First Six Months of 2010:3. http://www.stada.de/english/about/financial_reports/q2_2010/pdfs/q22010.pdf
36. *Takeda Pharmaceutical Company Ltd.* - Pharmaceutical Business 2010: 13. http://www.takeda.com/pdf/usr/default/ar2010de_05_38201_11.pdf

Érkezett: 2011. III. 30.

Közlésre elfogadva: 2011. IV. 27.